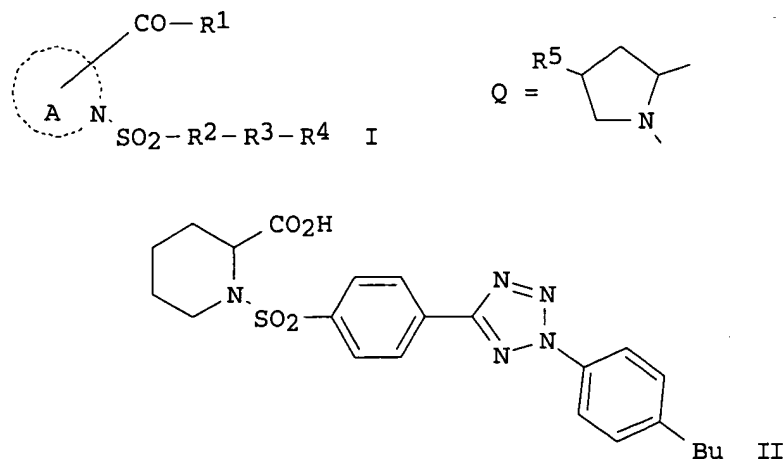


R 0133 B3

L2 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN  
 AN 2000:707160 CAPLUS  
 DN 133:266858  
 TI Preparation of heterocyclic sulfonamide derivatives as matrix metalloprotease inhibitors  
 IN Watanabe, Fumihiko; Tamura, Yoshinori; Fujii, Yasuhiko  
 PA Shionogi & Co., Ltd., Japan  
 SO PCT Int. Appl., 49 pp.  
 CODEN: PIXXD2  
 DT Patent  
 LA Japanese  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 2000058304	A1	20001005	WO 2000-JP1708	20000321 <--
	W: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM RW: GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
PRAI	JP 1999-84526	A	19990326		
OS	MARPAT 133:266858				
GI					



AB The title compds. I [A is a group represented by Q (wherein R5 is hydrogen or the like), or the like; R1 is hydroxyl or the like; R2 is a single bond, optionally substituted arylene, or optionally substituted heteroarylene; R3 is a single bond, C.tplbond.C, or the like; R4 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or the like] are prepared. The title compound II in vitro showed IC50 of 0.001  $\mu$ M against MMP-2. Formulations are given.

RE.CNT 10 THERE ARE 10 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD  
 ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT



PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

R0133



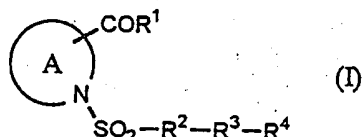
B3

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 401/12, 403/12, 409/12, A61K 31/41, 31/454, 31/4725, 31/404, A61P 43/00, 35/00, 19/02, 9/04, 13/12, 29/00</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/58304</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01708</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月21日(21.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/84526 1999年3月26日(26.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 渡邊文彦(WATANABE, Fumihiko)(JP/JP) 田村嘉則(TAMURA, Yoshinori)(JP/JP) 藤井康彦(FUJII, Yasuhiko)(JP/JP) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: HETEROCYCLIC SULFONAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 複素環状スルホンアミド誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div data-bbox="354 1333 743 1449"><p>(I)</p></div><div data-bbox="914 1344 1258 1449"><p>(Ia)</p></div></div> <p>(57) Abstract</p> <p>Sulfonamide derivatives exhibiting matrix metalloprotease inhibiting effects, which are compounds represented by general formula (I), optical isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts of both, or hydrates of them: wherein A is a group represented by the general formula (Ia): (wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or the like), or the like; R<sup>1</sup> is hydroxyl or the like; R<sup>2</sup> is a single bond, optionally substituted arylene, or optionally substituted heteroarylene; R<sup>3</sup> is a single bond, -C≡C-, or the like; R<sup>4</sup> is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or the like; and m is 0 or 1.</p>		

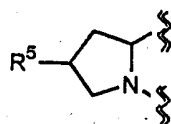
(57)要約

マトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用を有するスルホンアミド誘導体を提供する。

一般式 (I) :



[式中、A環は式：



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子等)で表わされる基等；R<sup>1</sup>はヒドロキシ等；R<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン；R<sup>3</sup>は単結合、-C≡C-等；R<sup>4</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等；mは0または1]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明細書

## 複素環状スルホンアミド誘導体

## 5 技術分野

本発明は、複素環を有するスルホンアミド誘導体およびそれらを含むメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

## 背景技術

- 10 細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が関与している。MMPにはMMP-1 (I型コラゲナーゼ) からMMP-2 3ま  
15 で多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態 (変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症 (HIV感染症)) では病態の進行と前記酵素の発現 (活性) 上昇が相関していることが報告されている。また、多くのMMP阻害剤がTNF- $\alpha$ の産生抑制作用を併せ持つ傾向が  
20 ある。

環状構造を有するMMP阻害剤は、WO97/18194、WO98/08814、WO98/08815、WO98/08822、WO98/16506、WO98/16514、WO98/16520、WO98/30566、WO98/34918、WO98/50348、EP-769498、EP-8035  
25 05、EP-818442、EP-878467等に記載されている。

類似の側鎖およびMMP阻害作用を有する化合物が、WO97/27174等

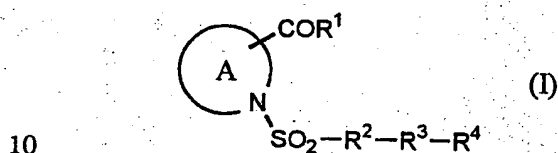
に記載されている。

#### 発明の開示

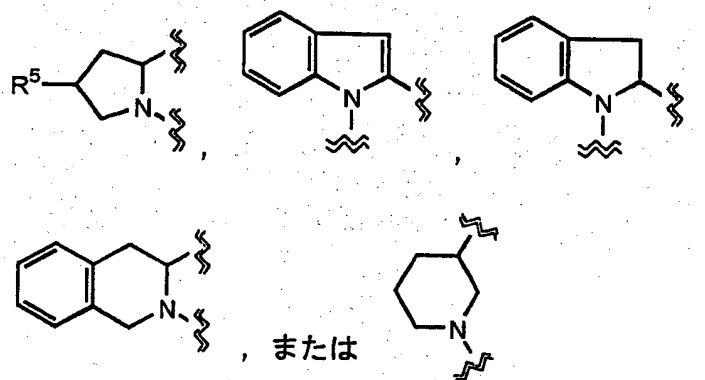
上記のようなMMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP阻害剤の開発が望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規な複素環を有するスルホンアミド誘導体が強いMMP阻害活性を示すことを見出した。

すなわち、本発明は、I) 一般式 (I) :



[式中、A環は式：

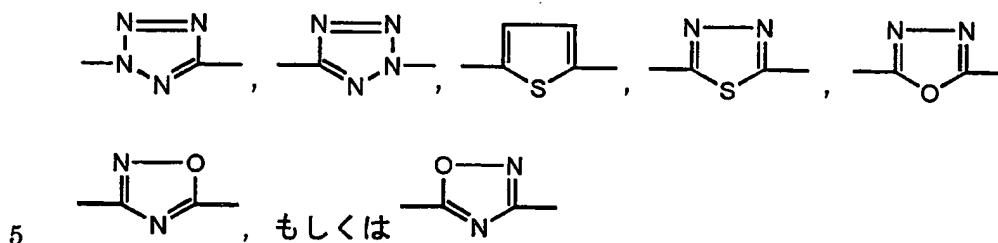


(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、ヒドロキシ、-Z-R<sup>6</sup> (式中、Zは-O-、-S-、または-N(R<sup>4</sup>)-; R<sup>6</sup>は置換されていてもよいアリール; R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル、アラルキル、またはアシル) で表わされる基;

R<sup>1</sup>はNHOH、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ;

R<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレン;

$R^3$ は単結合、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R^B)-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2-NH-N=CH-$ 、または式：



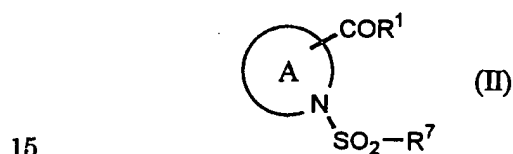
で表わされる基（式中、 $R^B$ は水素または低級アルキル、 $p$ は1または2）；

$R^4$ は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環；

- 10 ただし、 $R^2$ および $R^3$ がともに単結合である場合は、 $R^4$ は置換されていてもよいアリールではない]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物、に関する。

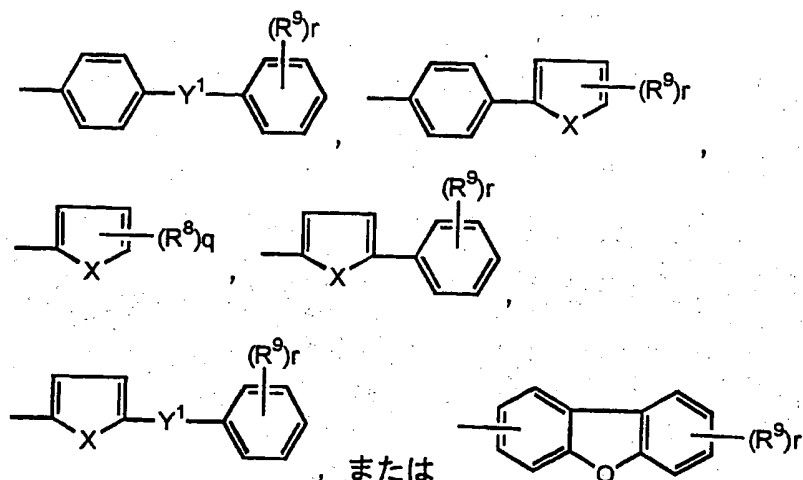
さらに詳しくは、以下に示すI I) ~ X I V) に関する。

I I) 一般式 (I I) :



[式中、A環および $R^1$ は前記と同意義；

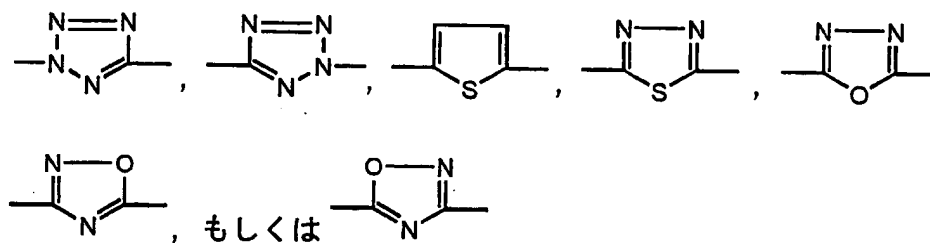
$R^7$ は式：



- (式中、 $R^8$ はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；
- 5  $R^9$ はそれぞれ独立して置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、
- 10 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド；
- 15  $q$ および $r$ はそれぞれ独立して、0、1、2、または3；
- $X$ は酸素原子または硫黄原子；



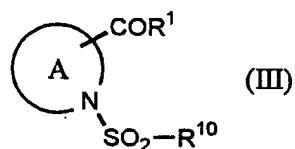
$Y^1$ は $-C \equiv C-$ または式：



で表わされる基；

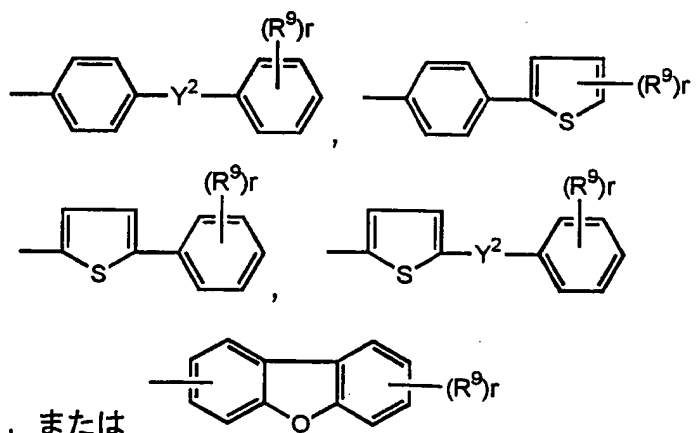
Xは酸素原子または硫黄原子)で表わされる基]で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

III) 一般式 (III)：



[式中、A環および $R^1$ は前記と同意義；

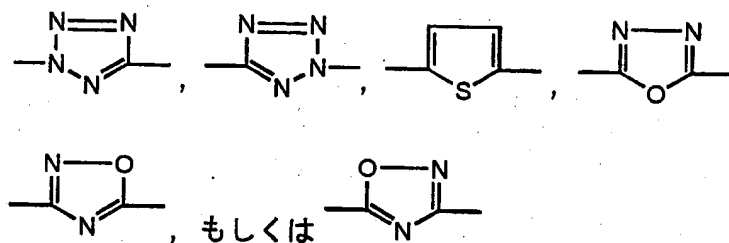
$R^{10}$ は式：



10

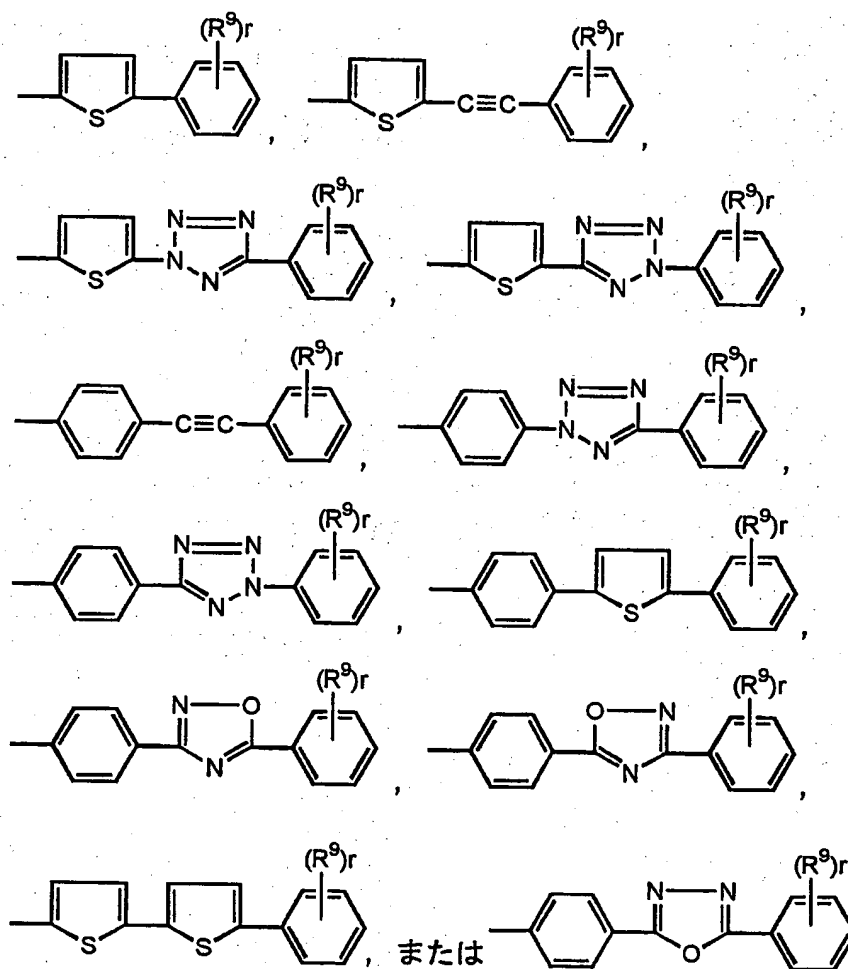
(式中、 $R^9$ および $r$ は前記と同意義；

$Y^2$ は $-C \equiv C-$ または式：



で表わされる基) で表わされる基] で示される化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

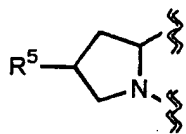
I V)  $R^{10}$  が式:



5

(式中、 $R^9$  および  $r$  は前記と同意義) である I I I) 記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。

V) A 環が式:



- (式中、R<sup>5</sup>は前記と同意義)であるI)～IV)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。
- VI) R<sup>1</sup>がヒドロキシであるI)～V)のいずれかに記載の化合物、その光学
- 5 活性体、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。
- VII) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
- VIII) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。
- 10 IX) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。
- X) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌の治療または予防剤。
- XI) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の
- 15 治療または予防剤。
- XII) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。
- XIII) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。
- 20 XIV) I)～VI)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキル」なる用語は、炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、

イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1～C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C3アルキルが挙げられる。

- 5 本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルケニルが挙げられる。

- 10 本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3～C6シクロアルキルが挙げられる。

- 20 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

- 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、  
25 フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2

「置換されていてもよいウレイド」としては、非置換のものが好ましい。置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。

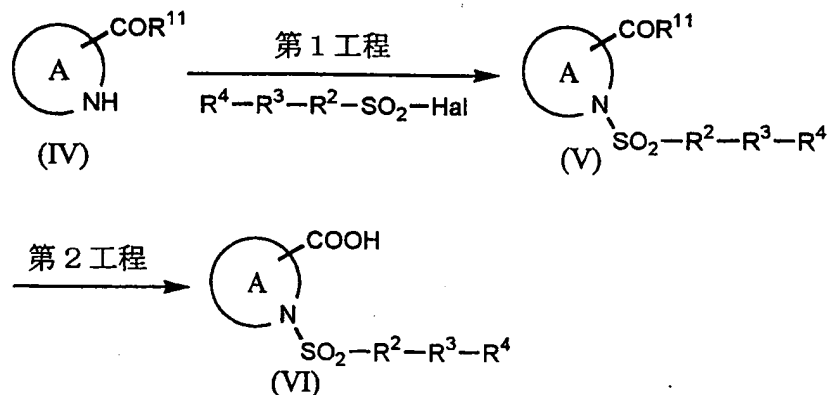
#### 発明を実施するための最良の形態

本発明化合物 (I) は、以下に示す出発原料を用い、WO 97/27174 に記載されている方法 (A 法～F 法) および公知の方法と同様の方法で行うことができる。以下に詳しく説明する。

出発原料としては、環内に窒素原子を含み、置換基として (保護された) カルボキシル基を有する市販の化合物および文献に記載された化合物を用いる。上記の公知化合物に既知の反応により更なる置換基を導入した化合物も出発原料として用いることができる。

市販の出発原料としては、プロリン誘導体、2-カルボキシインドール誘導体、2-カルボキシインドリン誘導体、3-カルボキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン誘導体、3-カルボキシピペリジン誘導体が挙げられる。

WO 97/05135 には、2-カルボキシプロリン誘導体が記載されている。



(式中、A環、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびmは前記と同意義、 $R^{11}$ は低級アルキル、Halはハロゲンを示す)

(第1工程)

出発原料である化合物(IV)をスルホンアミド誘導体(V)へと導く工程である。WO 97/27174に記載されている(A法-第1工程)と同様の方法で行うことができる。

(第2工程)

化合物(V)のカルボキシル基の保護基を脱保護し、 $R^1$ が $-COOH$ である化合物(VI)を得る工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたMMP-2阻害活性を示し、マトリックス分解を阻害する。

具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症(例えば、HIV感染症)の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、

強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、  
翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、  
骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血  
管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫  
5 症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、およ  
び胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、  
顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、  
経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物  
10 の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬  
用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合に  
は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なる  
が、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100 mg/kg/日であり、好まし  
15 くは1～20 mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明  
はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

20 Et : エチル

<sup>i</sup>Pr : イソプロピル

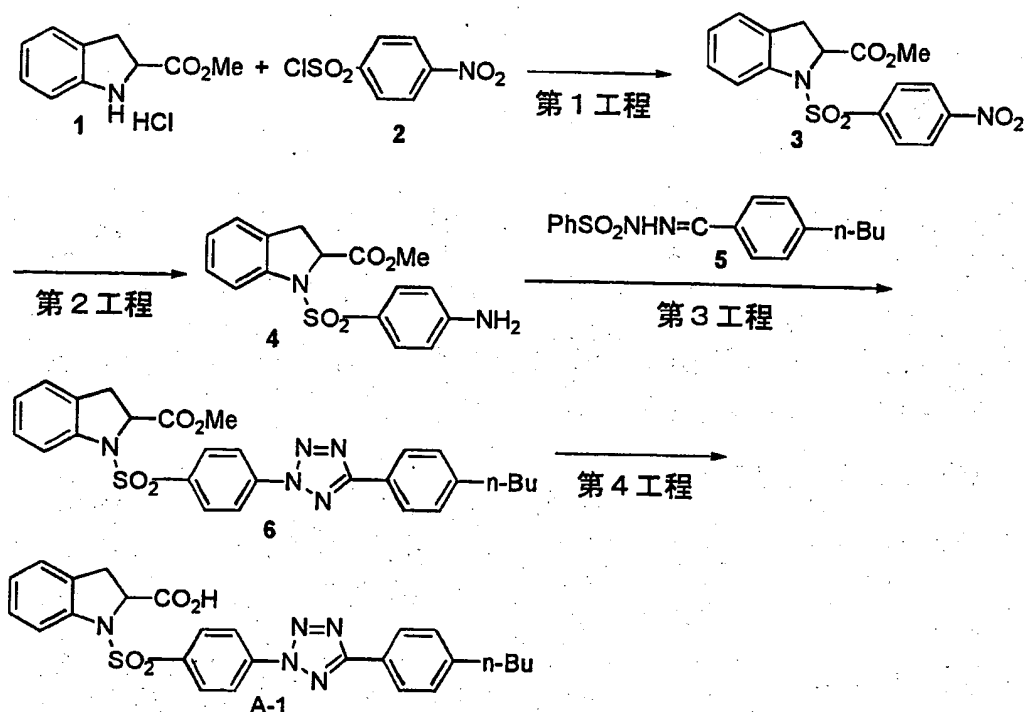
<sup>n</sup>Bu : n-ブチル

<sup>t</sup>Bu : tert-ブチル

Ph : フェニル

25 実施例

実施例1 化合物(A-1)の調製



## (第1工程)

dl-2-メトキシカルボニルインドリンの塩酸塩(1) (1.45g, 6.79mmol) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下室温にて N-メチルモルホリン (2.2 mL, 20.0 mmol) および 4-ニトロベンゼンスルホンクロライド(2) (1g, 4.51 mmol) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応溶液を氷-2N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて2回抽出し有機層は5%-炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、茶色糊状物を得た(1.97 g)。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5 で溶出し減圧濃縮すると結晶性残渣を得た(1.46 g)。酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶し、化合物(3)(淡黄色柱状晶、1.02 g)を得た。収率 62%。

IR  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>)(KBr):1749, 1606, 1529, 1360, 1350, 1173.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 3.14(dd, J=5.2, 16.4 Hz, 1H), 3.29(dd, J=10.2, 16.4 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 4.87(dd, J=5.3, 10.2 Hz, 1H), 6.95-7.30(3H), 7.53(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.30(d, J=8.6 Hz, 2H).



元素分析  $C_{16}H_{14}N_2O_6S$  として

計算値: C, 53.03; H, 3.89; N, 7.73; S, 8.85.

実測値: C, 53.36; H, 3.84; N, 7.78; S, 8.74.

(第2工程)

- 5 化合物(3)(918 mg、2.53 mmol)をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し水酸化パラジウム 110 mg を加え接触還元を行った。反応終了後触媒を除き水に注ぎ酢酸エチルにて抽出し有機層を水洗後無水硫酸ナトリウム乾燥後減圧濃縮し淡茶色糊状物 1.08g を得た。エタノール/水より再結晶し化合物(4)(淡茶色粒状晶 818 mg)を得た。収率 97%

- 10 融点 161-163°C

IR  $\nu$  max( $cm^{-1}$ )(KBr): 3479, 3371, 1749, 1624, 1593, 1348, 1329, 1153.

$^1H$ -NMR( $\delta$  ppm)( $CDCl_3$ ) 3.07(dd,  $J=5.3, 16.4$  Hz, 1H), 3.21(dd,  $J=10.4, 15.8$  Hz, 1H), 3.2-3.70(2H), 3.79(s, 3H), 4.75(dd,  $J=5.5, 10.4$  Hz, 1H), 6.59(d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.9-7.25(3H), 7.55(d,  $J=8.8$  Hz, 2H).

- 15 元素分析  $C_{16}H_{16}N_2O_4S$  として

計算値: C, 57.82; H, 4.85; N, 8.43; S, 9.65.

実測値: C, 57.85; H, 4.86; N, 8.31; S, 9.44.

(第3工程)

- 化合物(4)(788 mg, 2.37 mmol)を 50%エタノール水溶液 20 ml に懸濁し濃塩酸 20 1.5 ml を加え内温 0~5°C に冷却後、亜硝酸ナトリウム(0.35 g, 5.07 mmol)を水 3 ml に溶解し内温が 5°C を超えないように滴下し、そのままの温度で 20 分攪拌した(ジアゾニウム塩の調製)。化合物(5)(750 mg, 2.37 mmol)をピリジン 15 ml に溶解後、-20~-30°C に冷却し、先に調製した化合物(4)のジアゾニウム塩の懸濁液をすばやく加え室温に戻し一昼夜攪拌した。反応液を 2N-塩酸 100 ml に注ぎ酢酸エ 25 チルにて抽出し、有機層を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄し硫酸ナトリウムにて乾燥後減圧濃縮し、濃赤色糊状物 1.63 g を得た。シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/トルエン=1/10にて溶出後、トルエンにて再結晶し化合物(6)(淡赤色粒状晶 385 mg)を得た。収率 31%。融点 145-7(dec)°C

IR  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>)(KBr): 1743, 1595, 1309, 1281, 1165.

5 <sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm)(CDCl<sub>3</sub>) 0.95(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.39(m, 2H), 1.65(m, 2H), 2.69(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.05-3.35(2H), 4.88(dd, J=5.3, 9.8 Hz, 1H), 7.0-7.4(5H), 7.6(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.13(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.31(d, J=8.8 Hz, 2H)

(第4工程)

10 化合物(6)(200 mg, 0.39 mmol)をメタノール(2.4 ml)/テトラヒドロフラン(2.4 ml)に溶解し、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液(1.2 ml, 1.2 mmol)を加え、そのまま4時間攪拌した。反応溶液を氷-2N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮し淡赤色物を0.18 g得た。アセトン/n-ヘキサンより再結晶し化合物(A-1)(淡赤色針状晶  
15 153 mg)を得た。収率 79%。

融点 185-186°C.

IR  $\nu$  max(cm<sup>-1</sup>)(KBr): 3433, 1718, 1658, 1498, 1381, 1227, 1163

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm)(DMSO) 0.91(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33(m, J=6.9 Hz, 2H), 1.61(m, 2H), 2.67(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.07(dd, J=4.1, 16.4 Hz, 1H), 3.3-3.5(1H),  
20 5.05(dd, J=4.4, 10.6 Hz, 1H), 6.6-7.3(3H), 7.43(d, J=8.0 Hz, 3H), 8.07(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.17(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 13.0-13.4(br s, 1H)

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S として

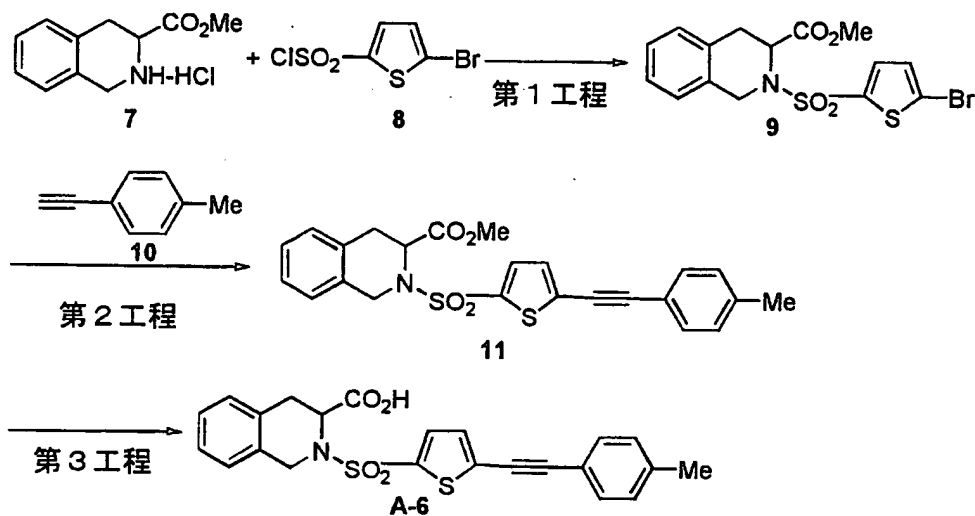
計算値: C, 62.01; H, 5.00; N, 13.91; S, 6.37

25 実測値: C, 61.89; H, 4.84; N, 14.16; S, 6.59

実施例1および Hoffman, R. V. Org. Synth. 1981, 60, 121.に記載の方法と同様

の方法で化合物(A-2)～化合物(A-5)を合成した。

#### 実施例 6



(第 1 工程)

- 5 実施例 1 の第 1 工程に記載された方法と同様にして、化合物(7)と 5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド(8)を反応させ、化合物(9)を得た。

(第 2 工程)

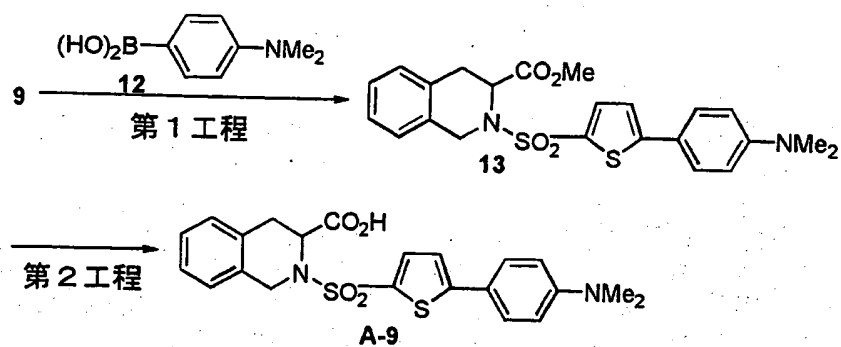
Tamura, Y. et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 640.に記載された方法と同様にして、化合物(11)を得た。

- 10 (第 3 工程)

実施例 1 の第 4 工程に記載された方法と同様にして、化合物(A-6)を得た。

実施例 6 に記載された方法と同様にして、化合物(A-7)および(A-8)を合成した。

#### 実施例 9



(第 1 工程)

Tamura, Y. et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 640.に記載された方法と同様にして、化合物(13)を得た。

5 (第 2 工程)

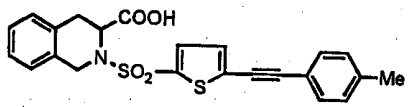
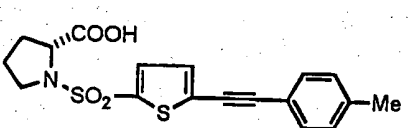
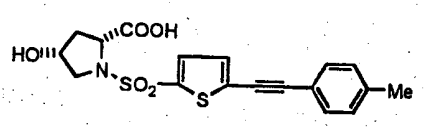
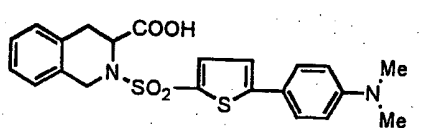
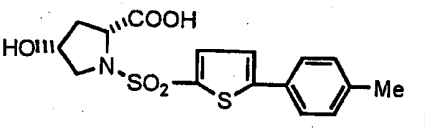
実施例 1 の第 4 工程に記載された方法と同様にして、化合物(A-9)を得た。

上記で得られた化合物の物理恒数を表 1 ～ 表 3 に示す。

表 1

実施例 No.	化合物 No.	化学式	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
1	A-1		0.91(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.33(m, J=6.9 Hz, 2H), 1.61(m, 2H), 2.67(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.07(d, J=4.1, 16.4 Hz, 1H), 3.3-3.5(1H), 5.05(dd, J=4.4, 10.6 Hz, 1H), 6.6-7.3(3H), 7.43(d, J=8.0 Hz, 3H), 8.07(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.17(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 13.0-13.4(br s, 1H)
2	A-2		0.92(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.27-1.41(m, 2H), 1.56-1.70(m, 4H), 1.78-2.05(m, 4H), 2.71(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.20-3.48(m, 2H), 4.20(dd, J=4.2, 8.7 Hz, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 8.04-8.11(m, 4H), 8.36-8.42(m, 2H), 12.80(br s, 1H)
3	A-3		1.5-2.1(4H), 3.2-3.5(2H), 4.2(m, 1H), 7.58(t, J=8.8 Hz, 2H), 8.08(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.24(m, 2H), 8.40(d, J=8.6 Hz, 2H), 12.5-13.2(1H)
4	A-4		1.9(m, 1H), 2.06(m, 1H), 3.18(dd, J=3.9, 10.2 Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.03(m, 1H), 4.32(dd, J=4.2, 9.3 Hz, 1H), 7.24(d, J=9.6 Hz, 2H), 8.08(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10(d, J=9.6 Hz, 2H), 8.37(d, J=8.7 Hz, 2H)
5	A-5		0.92(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.13-1.41(m, 4H), 1.52-1.68(m, 5H), 2.03(d, J=12.9 Hz, 1H), 2.71(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.24(m, 1H), 3.73(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.62(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.99-8.04(m, 2H), 8.05-8.11(m, 2H), 8.32-8.37(m, 2H), 12.95(br s, 1H)

表 2

实施例 No.	化合物 No.	化学式	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
6	A-6		2.33(s, 3H), 3.08(dd, J=11.0, 16.4 Hz, 1H), 3.3(dd, J=5.4, 16.6 Hz, 1H), 4.25-4.40(3H), 6.97(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.22(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15-7.35(6H), 7.43(d, J=7.8 Hz)
7	A-7		1.50-1.73(m, 2H), 1.77-1.95(m, 2H), 2.35(s, 3H), 3.17-3.32(m, 2H), 3.98(br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.48(d, J=7.8 Hz, 2H)
8	A-8		1.93(m, 1H), 2.06(m, 1H), 2.35(s, 3H), 3.22(dd, J=3.6, 10.8 Hz, 1H), 3.36(m, 1H), 4.07(m, 1H), 4.24(dd, J=4.5, 9.3 Hz, 1H), 5.15(s, 1H), 7.28(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.73(d, J=3.6 Hz, 1H), 12.71(br s, 1H)
9	A-9		2.95(s, 6H), 3.10(m, 1H), 4.56 and 4.62(Abq, J=15.6, 2H), 4.78(t, J=5.1 Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 2H), 7.13-7.23(m, 4H), 7.30(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.59(d, J=3.9 Hz, 1H), 12.92(br s, 1H)
10	A-10		2.95(s, 6H), 3.10(m, 1H), 4.56 and 4.62(Abq, J=15.6, 2H), 4.78(t, J=5.1 Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 2H), 7.13-7.23(m, 4H), 7.30(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.59(d, J=3.9 Hz, 1H), 12.92(br s, 1H)